

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655025

研究課題名（和文）小分子フォールディングによる中員環合成

研究課題名（英文）Construction of Medium-Sized Ring Compounds through Molecular Folding

研究代表者

澤村 正也 (SAWAMURA MASAYA)

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：40202105

研究成果の概要（和文）：キャビティー状のホスフィン配位子-金錯体触媒を様々なアルキン環化反応に適用し、分子フォールディングによる反応点近接効果に基づく、効率的な環状化合物の合成に成功した。従来型よりも深く狭いキャビティーを持つトリチル置換基を有する新規ホスフィン配位子を設計・合成し、アルキニルシリルエノールエーテルの金触媒環化反応が効率良く進行し、8員環カルボサイクルが得られることを見出した。

研究成果の概要（英文）：A cationic gold(I) complex bearing a semihollow-shaped triethynylphosphine ligand efficiently catalyzed cyclizations of various alkynes tethered to different nucleophilic functional groups such as alcohols, sulfonamides, and silyl enol ethers due to an entropy-based rate enhancement. Trityl-based semihollow triethynylphosphines were synthesized and employed as ligands in the gold-catalyzed 8-*exo*-dig cyclization of acetylene-tethered silyl enol ethers to obtain eight-membered-ring carbocycles.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：中員環、金触媒、触媒設計、炭素結合、環状化合物、複素環化合物、アルキン、ホスフィン配位子

1. 研究開始当初の背景

鎖状化合物の環化反応は環状有機化合物の合成法として一般的な手法である。しかし、これにより7～11員環を合成することは必ずしも容易ではない。5、6員環の形成に比べて、反応点が遠く離れていることに加え、中員環の渡環相互作用が反応を阻害するからである。一方、基質の鎖が環やアルケンなどの剛直な部分構造を含み折れ曲がり配座に規定される場合や、2つの嵩高い基が置換した4級炭素原子を含んでいる場合（Thorpe-Ingold効果）などは中員環形成も比較的起こりやすい。しかし目的化合物がこのような構造を含んでいるとは限らない。近年、

中員環形成の強力な手法としてアルケンメタセシス反応が多用されているが、環形成への構造的バイアスのない基質の反応は未だ容易ではない。従って、基質の構造に依存することなく環化反応を促進し、中員環化合物を効率よく合成する手法の開発が強く望まれる。

2. 研究の目的

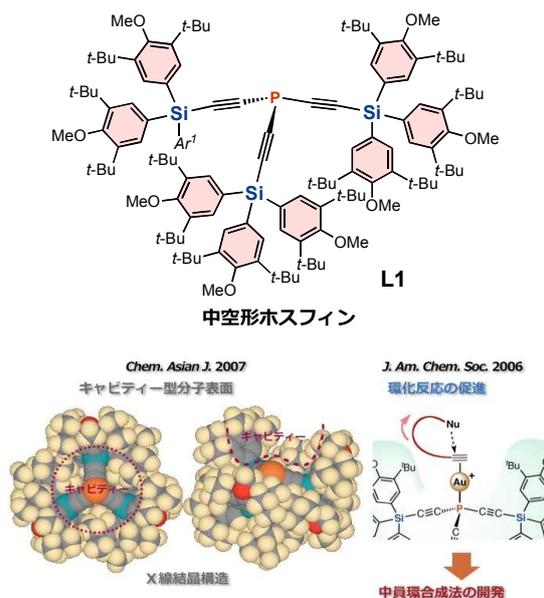
実施者は独自に開発した中空形ホスフィン-金触媒を用いたアルキン環化反応によって、中員環骨格を効率よく構築するための手法を提案する。すなわち、有機分子の一部を取り込むことが出来る大規模なキャビティ

一を持つ有機リン化合物を設計合成し、遷移金属触媒を用いた環化反応における鎖状分子の折りたたみ（分子フォールディング）を誘起し、反応点を接近させて効率よく反応を進行させる。本研究では、反応と基質に関する適用範囲の広さを実証するとともに、新たな中空形ホスフィン配位子を開発し、分子フォールディングによる環化促進機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

実施者は分子フォールディングによる環化反応の促進に関してすでに成果をあげている。すなわち、中空形ホスフィン配位子 **L1** を独自に設計・合成し、金触媒によるアルキンの環化反応に適用し、前例のない7員環形成反応を高効率に実現している (Fig. 1)。この研究における分子フォールディングによる環形成をさらに拡張し、より一般的な反応原理として確立すべく、新たな金触媒およびアルキン環化反応の開発に取り組んだ。

Fig. 1

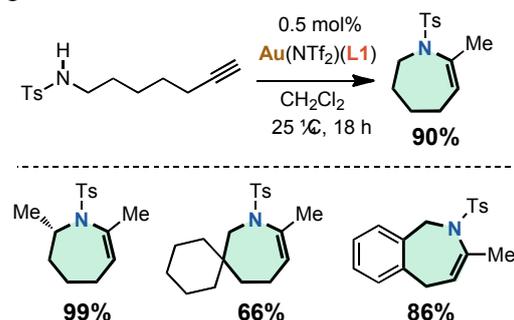


本研究は以下の事柄について焦点をあて、実施した；(a) 配位子による分子フォールディングが様々な反応に適用できることを示すこと (b) 反応基質の置換基や官能基に対する許容性を明らかにすること (c) 7員環以上のどのような環構造の構築に適用可能であるかを明らかにすること (d) 新たな中空形ホスフィン配位子の開発と触媒反応への応用。

4. 研究成果

(1) アルキニルスルホンアミドの環化によるアゼピン誘導体の合成：求核部位として分子内にスルホンアミドを有するアルキンのヒドロアミノ化反応において中空形トリエチニルホスフィン-金触媒を適用したところ、7-*exo-dig* の様式で環化が進行することを見出した。その後、エキソオレフィン中間体が異性化により内部へと移動し、最終的にテトラヒドロアゼピン誘導体が生成物として得られた (Fig 2)。本触媒系により、種々の含窒素7員環化合物を鎖状および環状基質から効率的に合成することに成功した。

Fig 2.



(2) プロパルギルエステル類の環化反応による環状エーテル類の合成：実施者は、末端にヒドロキシ基を有するプロパルギルエステル類の環化反応において、中空形ホスフィン-金触媒が1,3-アシル転移を鍵とした6および7員環を含む様々な環状エーテル類の効率的合成に有効であることを見出した。

6員環エーテルを形成するプロパルギルエステルの反応では、わずか0.5 mol%の **L1**-金触媒で目的の環化が定量的に進行した。生成物を塩基処理したのち、ケトン体として6員環エーテルを高収率で得た (Fig. 3)。

L1-金触媒系は、反応点周りに立体障害が大きい基質や環状基質でも効率良く環化反応を促進した。さらに本反応系は、スルホンアミドを求核部位とするピペリジン類の合成や、7員環エーテル類の合成にも適用可能であった (Fig. 4)。

Fig. 3

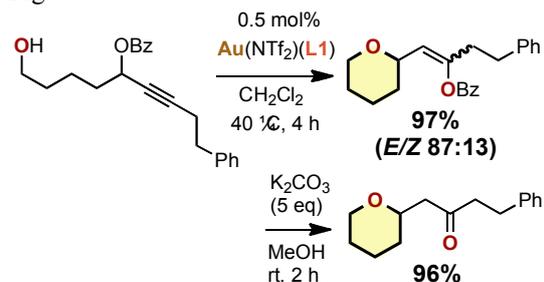
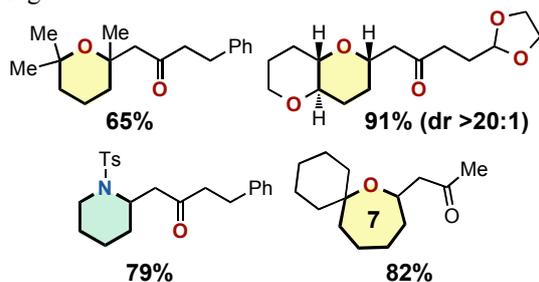


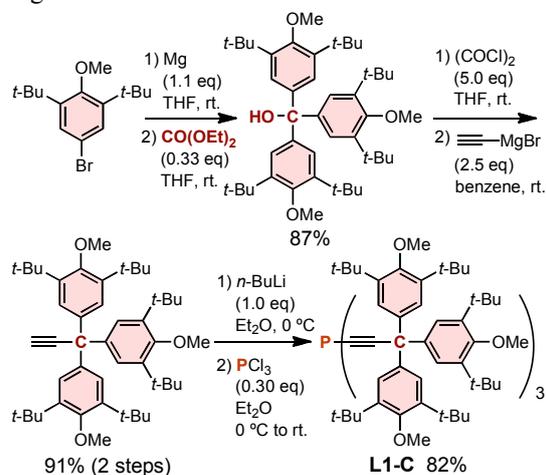
Fig. 4



(3) トリチル骨格を有する新規中空形ホスフィンの設計合成：分子フォールディングによる環化促進機構をより効果的に発現すべく、新たな中空形ホスフィンの設計合成を行った。すなわち、従来のケイ素型配位子 (**L1**) よりも深く狭いキャビティーを持つトリチル置換基を有する新規ホスフィン配位子 (**L2**) を用いれば、よりコンパクトに基質を折りたたむことができ、より効果的な環化を誘起できると考えた。

炭素型配位子 **L2** は、短段階かつ大量に合成可能であり、水分や空気酸化に対して安定な固体である (Fig. 5)。³¹P NMR 測定より、**L1** と **L2** は末端置換基の違いに関わらず、ほぼ同程度の化学シフトを有していた。このことは、**L2** の中心リン原子の電子状態が、従来のケイ素型配位子 **L1** と類似した環境であることを示している。

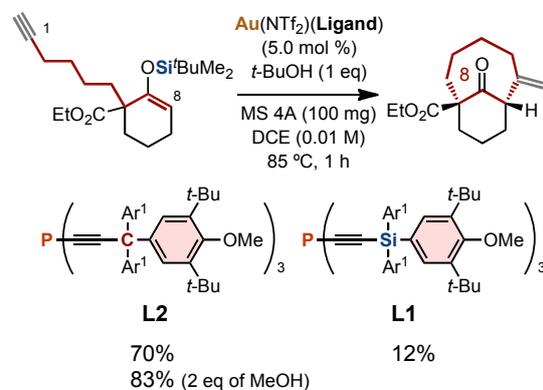
Fig 5.



(4) アルキニルシリルエノールエーテルの環化反応による 8 員環カルボサイクルの構築：8 員環状化合物は、生理活性物質や医薬品に幅広く見られることから、その効率的合成法の開発は重要である。実施者は、環構造を有するアルキニルシリルエノールエーテルを基質とし、金触媒環化反応における配位子効果を検討したところ、炭素型配位子 **L2** が高収率で目的の 8 員環カルボサイクルを与えることを見出した (Fig. 6)。一方、従来のケイ素型配位子 **L1** では環化生成物はほと

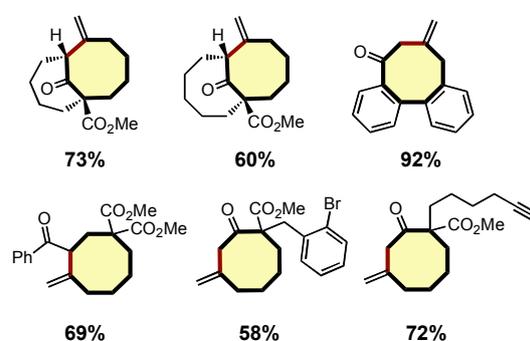
んど得られなかった。このことは、より小さなキャビティーサイズを有する **L2** の方が、8 員環形成における基質の効果的な折りたたみを誘起していると考えられる

Fig. 6



炭素型トリエチニルホスフィン-金触媒系を用いることで、様々な 8 員環カルボサイクルを得ることができる。例えば、環状のアルキニルシリルエノールエーテルからは種々の縮環状生成物を良好な収率で与えた (Fig. 7 上段)。さらに、より環化反応が困難とされる鎖状基質を用いた単環式 8 員環カルボサイクルの合成にも適用可能である (Fig. 7 下段)。

Fig 7.



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ①. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 4239–4242 (2013), Construction of Eight-Membered Carbocycles via Gold Catalysis with Acetylene-Tethered Silyl Enol Ethers; Tomohiro Iwai, Hiiori Okochi, Hideto Ito, Masaya Sawamura. DOI: 10.1002/anie.201300265 査読有

- ②. *Adv. Synth. Catal.*, 355, 647–652 (2013), Use of a Semihollow-Shaped Triethynylphosphane Ligand for Efficient Formation of Six- and Seven-Membered Ring Ethers through Gold(I)-Catalyzed Cyclization of Hydroxy-Tethered Propargylic Esters; Hideto Ito, Ayumi Harada, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura. DOI: 10.1002/adsc.201200949 査読有
- ③. *Beilstein. J. Org. Chem.*, 7, 951–959 (2011), Intramolecular Hydroamination of Alkynic Sulfonamides Catalyzed by Gold-Triethynylphosphine Complex: Construction of Azepine Frameworks by 7-Exo-dig; Hideto Ito, Tomoya Harada, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura. DOI: 10.3762/bjoc.7.106 査読有

〔学会発表〕（計 6 件）

- ①. *GOLD 2012*, 2012.9.5–8, Keio Plaza Hotel, Tokyo, Construction of Medium-Sized Rings through Gold-Catalyzed Cyclizations of Acetylenic Silyl Enol Ethers: Impact of Ligand Cavity Sizes; Tomohiro Iwai, Hiori Okochi, Hideto Ito, Masaya Sawamura
- ②. 日本化学会第 92 春季年会, 2012.3.25–28, 慶応義塾大学、横浜市、半中空トリエチニルホスフィン-金触媒によるスルホンアミドのアルキンへの分子内付加反応：含窒素 7 員環化合物の合成；原田友哉、伊藤英人、大宮寛久、岩井智弘、澤村正也
- ③. 日本化学会第 92 春季年会, 2012.3.25–28, 慶応義塾大学、横浜市、異なるキャビティサイズを有する半中空トリエチニルホスフィンの設計と合成：金触媒環化反応への応用；大河内妃織、伊藤英人、岩井智弘、大宮寛久、澤村正也
- ④. 日本化学会第 92 春季年会, 2012.3.25–28, 慶応義塾大学、横浜市、半中空トリエチニルホスフィン-金 (I) 触媒によるプロパルギルエステル類の環化反応；原田安祐美、伊藤英人、大宮寛久、澤村正也
- ⑤. 日本化学会第 92 春季年会, 2012.3.25–28, 慶応義塾大学、横浜市、配位平衡と反応空間の高度制御に基づく遷移金属錯対触媒の設計；澤村正也
- ⑥. 化学系学協会北海道支部 2012 年冬季研究発表会, 2012.1.31–2.1, 北海道大学、札幌市、新規半中空トリエチニルホスフィン配位子の合成と金触媒アルキン環化反応への応用；大河内妃織、伊藤英人、岩井智弘、澤村正也

〔その他〕

ホームページ等

<http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~orgmet/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤村 正也 (MASAYA SAWAMURA)

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：40202105

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし